

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 菅 沼 泉

主論文 1 編

Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, coactivator 1 alpha enhances local estrogen biosynthesis by stimulating aromatase activity in endometriosis.

The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (掲載予定)

審査結果の要旨

子宮内膜症の発症・進展にはエストロゲンが関与しており、その病巣では唯一のエストロゲン生合成酵素であるアロマターゼが異常発現している。Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, coactivator 1 alpha (PGC-1 α) はステロイドホルモン合成に関わる転写共役因子である。しかし、子宮内膜症におけるPGC-1 α の発現や機能についての検討はこれまでにない。そこで申請者は、子宮内膜症におけるPGC-1 α のアロマターゼへの関与と子宮内膜症病巣局所におけるエストロゲン生合成への影響について検討した。

申請者はまず、子宮内膜症性卵巣嚢胞、同正所性子宮内膜、正常子宮内膜におけるPGC-1 α とアロマターゼ発現を免疫染色とリアルタイムPCRを用いて解析した。子宮内膜症性卵巣嚢胞におけるPGC-1 α 発現は子宮内膜より強く、その局在はアロマターゼと一致しmRNAレベルでも両者は相関していた。また、それらの初代培養間質細胞を用いてPGC-1 α のアロマターゼ発現機序への関与をexon I-specific RT-PCR, ChIPアッセイ, ルシフェラーゼアッセイ, リアルタイムPCRおよび酵素アッセイ法で検証した。さらにPGC-1 α 発現誘導に関与する因子について評価した。子宮内膜症性卵巣嚢胞間質細胞におけるアロマターゼの発現調節にはプロモーター(P) L3およびPIIが強く関与しており、PGC-1 α は両者の間に存在するnuclear receptor half-siteを含む領域と相互作用していた。子宮内膜症性卵巣嚢胞間質細胞においてPGC-1 α 導入はアロマターゼのプロモーター活性、mRNA発現、酵素活性を増強させた。アロマターゼ転写活性の増加はnuclear receptor half-siteの変異により減弱した。PGC-1 α の発現は低酸素環境やエストロゲン暴露下では影響を受けなかったがTNF- α 刺激により誘導された。上記変化は正所性および正常内膜間質細胞では認めなかった。本研究により、子宮内膜症においてPGC-1 α はアロマターゼの発現/活性を亢進させることで、エストロゲンを介した増殖に関与している可能性が示唆された。その機序に関しては、steroidogenic factor 1 (SF-1)の結合部位であるnuclear receptor half-siteとの相互作用が示されたことから、PGC-1 α がSF-1と共役してアロマターゼ発現を刺激したと示唆された。さらに、PGC-1 α がTNF- α によって誘導されることから子宮内膜症病巣局所においてPGC-1 α , TNF- α とエストロゲンによる悪循環の存在が予想される。したがって、PGC-1 α はアロマターゼを介した局所エストロゲン生合成において中心的な役割を持ち、子宮内膜症における新規治療標的となりうる。

以上が本論文の要旨であるが、子宮内膜症におけるアロマターゼを介した局所エストロゲン生合成とPGC-1 α の関連を示した最初の報告であり、さらにPGC-1 α を標的とした新たな治療が期待できる点で、医学的価値がある研究と認められる。

平成 26 年 3 月 20 日

審査委員 教授 八木田 和 弘 ㊞

審査委員 教授 吉 村 了 勇 ㊞

審査委員 教授 松 田 修 ㊞